

cules, H_{2A} , H_{2B} , H_3 and H_4 with the static accessibilities of protein amino acid residues as an index. The phylogenetic trees of H_{2A} , H_{2B} and H_3 have been obtained. The results indicated that protein three-dimensional structure is more reliable as studying protein molecular evolution; in addition, H_4 is the most conservative protein in the four histone molecules composing nucleosome. The authors speculate upon that histone H_4 , as compared with other histones, perhaps has the most important significance both in keeping chromosomal structure and function and in the origin of chromosome.

Key words Histone, The static accessibility, Molecular evolution, Three-dimensional structure

.....

.....
简 讯
.....

4135-436

用电生理学方法探索学习记忆的细胞分子机理

取得突破性进展

朱建国

Q427
R338.64

1994年9月,中国科学院昆明动物研究所灵长类生物学研究室学者徐林赴英国伦敦大学药理系进修,1995年6月转入爱尔兰都柏林大学药理和治疗系攻读电生理学博士学位。在此期间,他在学习记忆的细胞分子机理研究方面取得了新突破,研究结果已在《Nature》(Vol. 387/29 May 1997)正式发表。现将其于1997年6月回国讲学交流内容综合简介如下。

1 突触可塑性及其意义

“学习记忆是大脑对信息的获得、储存和提取的过程”(Martinez, 1996)。而突触正是神经细胞之间信息传递的通道。因此,研究突触对神经信息传递的可塑性(long-term potentiation, LTP; long-term depression, LTD)的细胞分子基础,成为深入了解学习记忆机理的关键,同时也是深入了解各种脑疾病(老年性痴呆、精神分裂症、癫痫等)的基础。

2 突触可塑性的研究进展

1973年, Bliss 教授首先发现了大脑海马结构中存在着活动依赖性的突触信息传递的长时程增加(LTP)现象。此发现不仅精确地反映了 Hebb (1949)提出的学习记忆留下的神经痕迹的假说,而且大大促进了突触信息传递可塑性对学习记忆机理的理解。自1976年诺贝尔奖得主 Sakmann 发明了膜片钳电生理技术后,神经突触信息传递可塑性研究得以深入到受体离子通道、基因表达、蛋白质合成等细胞分子水平。

随着 LTD 在海马结构中的发现 (Lynch, 1977),大量的报道指出,在各个脑区存在着相同的突触信息传递的可塑性 (Linden, 1995)。有的 LTP 依赖于 NMDA 受体 (Collingridge, 1983),有的依赖于电压依赖性的 Ca^{2+} 通道 (Zalutsky, 1990),也有的依赖于 mGlu 受体 (Nicoll, 1993)。现已知道 LTD、LTP 突触信息传递的可塑性都依赖于细胞内游离 Ca^{2+} 的增加 (Artola, 1993)。

细胞内 Ca^{2+} 的增加引起了一系列分子信息过程的改变。Tonegawa (1996 年诺贝尔奖得

主)利用基因 Knockout 技术,发现了 LTP 和学习记忆都依赖于 mGlu 受体、多巴胺受体的基因表达。阻断了基因的表达,也阻断了 LTP 和记忆 (Abraham, 1989)。同时蛋白质的合成是 LTP 和学习记忆保持的必要条件 (Frey, 1997)。不管是基因表达,还是蛋白质合成的阻断,都损伤了这种突触信息传递的可塑性和学习记忆 (Nguyen, 1994)。

也有众多的研究进展发现 Ca^{2+} 信息也触发了扩散性的反馈信使 (NO, CO, arachidonic acid) 作用于突触前膜,调节神经递质的释放。突触后膜的 Ca^{2+} 信息, Ca^{2+} 信息后的分子信息过程的改变,最终修饰了 AMPA 受体。从而从突触前膜、突触后膜的协同改变,完成对突触信息传递的可塑性改变,留下了形成学习记忆的信息痕迹。

3 突触可塑性研究动态

3.1 新技术在突触信息传递的可塑性中的应用

膜片钳的电生理技术不仅广泛地应用于各国神经新药的开发研究中,更多地应用于突触信息传递可塑性的细胞分子机理研究。膜片钳技术结合共聚焦显微镜的研究取得飞跃的进展,尤其对 Ca^{2+} 信息及 Ca^{2+} 信息后的分子过程的研究尤为突出。与经典的行为药理、电生理方法相比,这可将新药的药理、机理研究时间缩短 5—10 年。分子生物学中的基因 Knockout 技术在电生理学中的应用,更是为探索学习记忆的细胞分子过程带来了生机。

3.2 突触可塑性研究新起点

行为紧张 (stress) 对突触信息传递的可塑性影响的发现,证实了行为紧张易化海马突触传递长时程抑制 (LTD),并阻断海马突触传递长时程增强 (LTP),开创了一条研究学习记忆的细胞分子机理的新途径 (Xulin 等, 1997)。长期以来通过行为药理、心理、生理学的研究,已清楚地知道了 Stress 是调节学习记忆的关键因素。把 Stress 和突触信息传递可塑性交叉为一体进行研究,使对学习记忆的细胞分子机理的理解更加直接和深入。

围绕这一新的研究方向,还有很多有重要意义的后续研究工作需要去做。主要有:①行为紧张对海马突触可塑性影响的细胞分子机理;围绕这一研究领域,有望在近期内深入了解 Stress(紧张)影响突触可塑性的细胞分子机理及行为和基因表达如何相互作用,为揭示大脑接收、加工储存和利用信息的基本原理提出新概念。②信息突触传递中的整合过程和神经信息编码规律认识研究:有望在短期内了解突触信息传递的整合规律,神经信息的编码规律,结合突触可塑性的细胞分子机理研究,揭示神经信息处理过程的本质。研究结果除对信息处理、智能计算机的开发有重要指导意义外,并可能揭示多种脑功能疾病的病理机制,从而为老年痴呆、精神分裂症、癫痫等疾病的药物设计提供理论指导,为这些脑疾病的彻底治疗提供科学依据。

朱建国 供稿

(中国科学院昆明动物研究所业务计划处 650223)